

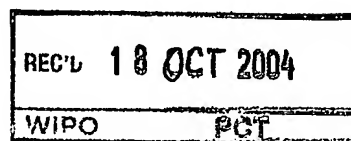


MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

BEST AVAILABLE COPY



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301810, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 30 de Julio de 2003.

Madrid, 29 de Julio de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

MIGUEL HIDALGO LLAMAS

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200301810

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DN/CIF

A-08037236

CNAE

PYME

4

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08041**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

MERCE VIDAL

CODONY SOLER

DORDAL ZUERAS

RAMON

XAVIER

ALBERTO

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ES

ES

ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENCIÓN LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENAR, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No.11, 28001 MADRID

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: **35**

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: **68**

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: **DOC. DECLARACION**

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

A. T. 544/4

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 310/1 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301810

FECHA DE PRESENTACIÓN

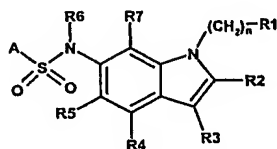
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, o solvatos correspondientes, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

GRÁFICO



(Ia, Ib)

(VER INFORMACIÓN)



MEMORIAS ORIGINALES

Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21) NÚMERO DE SOLICITUD

P200301810

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

③1 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAIS

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

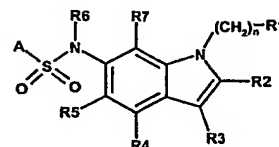
DOMICILIO **Avda. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041**
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(72) INVENTOR (ES) D. RAMON MERCÉ VIDAL., D. XAVIER CODONY SOLER., D. ALBERTO DORDAL ZUERAS.

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(la, lb)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

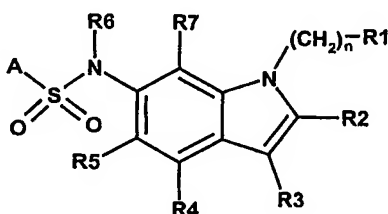
57 RESÜMEN

DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, o solvatos correspondientes, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Derivados de 6-indolilsulfonamidas, su preparación y su aplicación como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (Ia, Ib),



(Ia, Ib)

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, o solvatos correspondientes, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

La superfamilia de receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, et al., Neuropharmacology, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ ha sido el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular tanto en rata [F.J. Monsma, et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320; M. Ruat, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 193, 268] como en humanos [R. Kohen, et al., J. Neurochem., 1996, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y del aparato gastrointestinal como el síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, et al., Ann. NY Acad. Sci., 1998, 861, 244; A. Bourson, et al., Br. J. Pharmacol., 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, et al., Br. J. Pharmacol. Suppl., 1999, 127, 22P; A. Bourson, et al., J.

Pharmacol. Exp. Ther. , 1995, 274, 173; A.J. Sleight, et al., Behav. Brain Res. , 1996, 73, 245; T.A. Branchek, et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. , 2000, 40, 319; C. Routledge, et al., Br. J. Pharmacol. , 2000, 130, 1606]. Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT₆ [B.L. Roth, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1994, 268, 1403; C.E. Glatt, et al., Mol. Med. , 1995, 1, 398; F.J. Mosma, et al., Mol. Pharmacol. , 1993, 43, 320; T. Shinkai, et al., Am. J. Med. Genet. , 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) [W.D. Hirst, et al., Br. J. Pharmacol. , 2000, 130, 1597; C. Gérard, et al., Brain Research , 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, Drugs of Today , 1997, 33, 379]. En la solicitud de patente WO 01/32646 se describen sulfonamidas derivadas de biciclos, de 6 miembros cada uno, aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT₆. En la solicitud de patente EP 0733628 se describen sulfonamidas derivadas de indol con actividad agonista del receptor 5-HT_{1F} útiles para el tratamiento de la migraña.

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

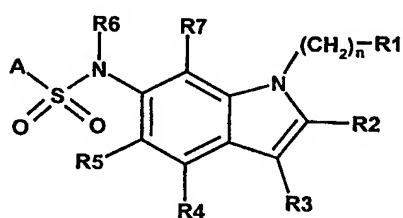
Las disfunciones alimentarias, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales como la diabetes y las enfermedades coronarias.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos adecuados, en particular, como sustancias activas en medicamentos, preferentemente en medicamentos para la regulación de los receptores 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, los trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia

infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Se ha descubierto que los compuestos de 6-indolilsulfonamida de fórmula general (Ia, Ib) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₆. Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que sea causada por la obesidad, los trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (Ia)



(Ia)

en la cual

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos

monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

5 R^2, R^3, R^4, R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, nitro, alkoxy, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

10 R^6 representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

15 con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o R^9 , representa un radical alifático C_1 - C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono, o

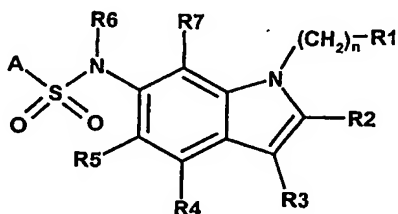
20 R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

25 A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos, y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la cual

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, nitro, alkoxy, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁶ representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos, y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

Si uno o más de los residuos R^2 - R^9 representan un radical alifático, saturado o insaturado, es decir un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo y trifluorometil.

Si R^1 representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o si comprende un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo consistente en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo. Los heteroátomos del radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo

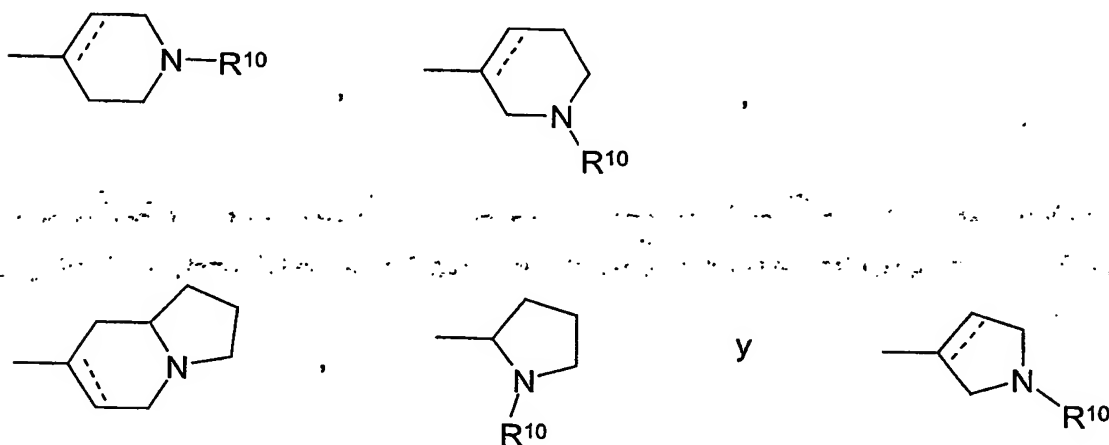
consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo. Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

Si A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, y que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos – como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado – pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆

lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{12}R^{13}$, en la cual R^{12} y R^{13} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

- 5 Son preferidos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos
- 10 monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical $-NR^8R^9$ o un radical seleccionado del grupo consistente en



15

20

en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{10} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^2-R^9 , A y n se definen como anteriormente.

25

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical

alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente hidrógeno y R¹, R⁶, R⁸, R⁹, A y n se definen como anteriormente.

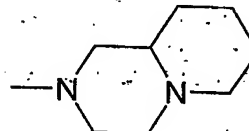
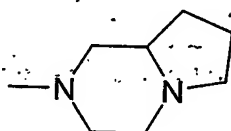
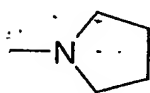
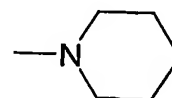
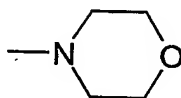
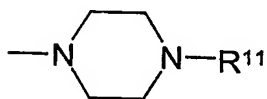
5 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R⁸ representa hidrógeno, un radical alquilo C_{1-C₆} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_{2-C₆} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_{2-C₆} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_{1-C₆} lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_{1-C₂} y R¹-R⁵, R⁷-R⁹, A y n se definen como
10 anteriormente.

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_{1-C₁₀} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_{2-C₁₀} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquino C_{2-C₁₀} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que R⁸ y R⁹ no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R⁸ o R⁹, representa un radical alifático C_{1-C₄}, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o
15 insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono,
20 o

R⁸ y R⁹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede
25 contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros y R¹-R⁷, A y n se definen como anteriormente.
30

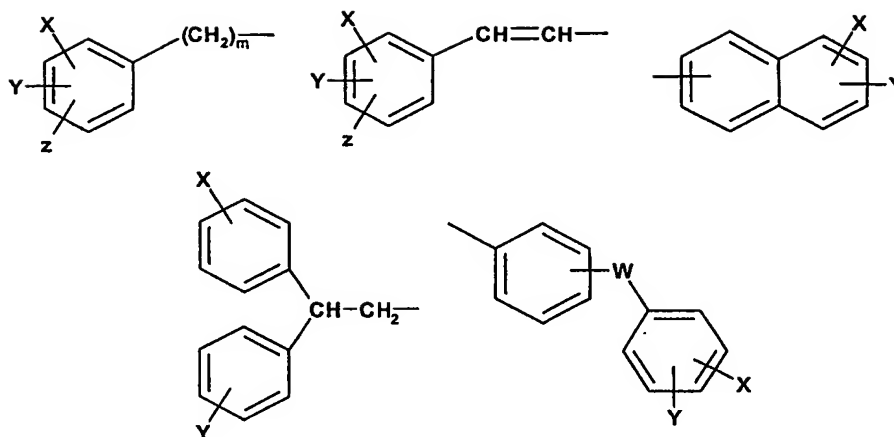
Particularmente preferido son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o R^9 , representa un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono, o

R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1-R^9 , A y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

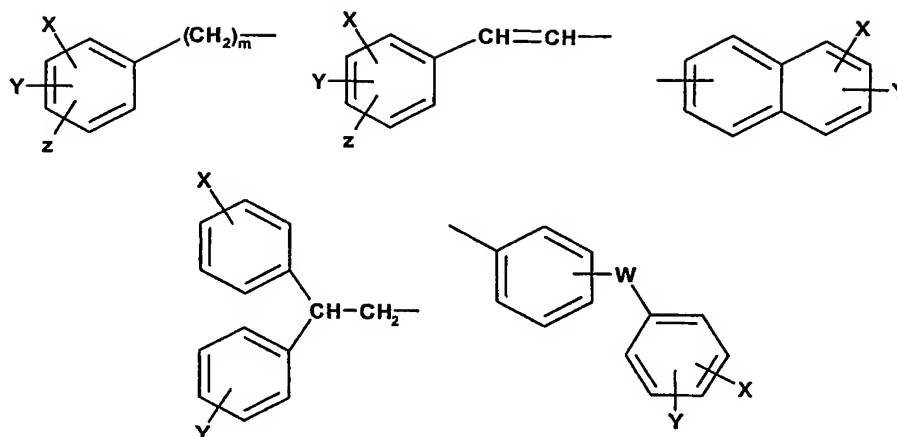
También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷, idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmento al menos monosustituido, un radical alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmento al menos monosustituido o un radical alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmento al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente hidrógeno y R¹, R⁶, R⁸, R⁹, A y n se definen como anteriormente.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^8 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^5 , R^7-R^9 , A y n se definen como anteriormente.

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

Particularmente preferido son derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , con la condición de que R^8 y R^9 no representen al mismo tiempo hidrógeno, y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquilenos C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4

y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

Los mas preferidos son los derivados de sulfonamidas a la fórmula general (Ib) seleccionados del grupo consistente en:

- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
- [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
- [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida,
- [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,

[8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6il]-3,5-diclorobencenosulfonamida,

y sus correspondientes sales y solvatos.

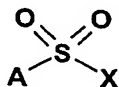
5 La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, camforsulfónico, etc.

10 A continuación la expresión derivados de sulfonamidas a la fórmula general (I) se refiere uno o mas compuestos de la fórmula general (Ia) y/o uno o mas compuestos de la fórmula general (Ib), respectivamente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

20

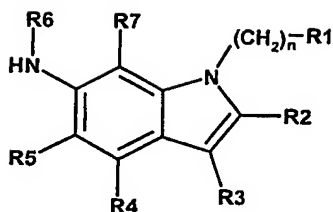
Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual R^1 - R^9 , *n* y A tienen la significación indicada anteriormente, según el cual:

25 Al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

30 en la cual A tiene la significación mencionada y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; reacciona con al menos un 6-aminoindol sustituido de fórmula general (III)



(III)

5 en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (I) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, en particular cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado.

15 Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

20 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una base inorgánica como los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina, N-etildisopropilamina o piridina.

25 Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de 0°C hasta la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente de 5 minutos hasta 24 horas.

30 El derivado de sulfonamida de fórmula general (I) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, Synthesis, 1969, 1, 3].

Los compuestos de fórmula general (III) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía [Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-

oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists. WO 9532967 A1 19951207

; Basanagoudar, L. D.; Siddappa, S. Cyanoethylation of nitroindoles. Journal of the Indian Chemical Society (1972), 49(8), 811-13. ; Chen, Guoqing; Adams, Jeffrey;

Bemis, Jean; Booker, Shon; Cai, Guolin; Croghan, Michael; Dipietro, Lucian;

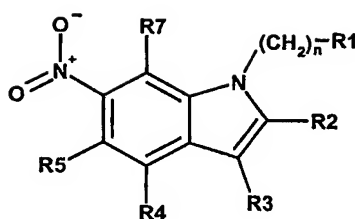
Dominguez, Celia; Elbaum, Daniel; Germain, Julie; Geuns-meyer, Stephanie; Handley,

Michael; Huang, Qi; Kim, Joseph L.; Kim, Tae-seong; Kiselyov, Alexander; Ouyang,

Xiaohu; Patel, Vinod F.; Smith, Leon M.; Stec, Markian; Tasker, Andrew; Xi, Ning; Xu, Shimin; Yuan, Chester Chenguang. Preparation of heterocyclalkylamine derivatives as remedies for angiogenesis mediated diseases. WO 0266470 A1 20020829.

European Journal of Medicinal Chemistry, 23(4), 373-7; 1988]. Uno de ellos consiste en la reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IV) por metodos

conocidos en la tecnica como por, ejemplo YAMASHKIN, S. A.; YUROVSKAYA, M. A.; Chem Heterocycl Compd (N Y), 1999, 35 (12), 1426-1432. BOOTHROYD, S. R.; KERR, M. A.; Tetrahedron Lett, 1995, 36 (14), 2411-2414. MACOR, J. E.; POST, R.; RYAN, K.; Synth Común, 1993, 23 (1), 65-72,



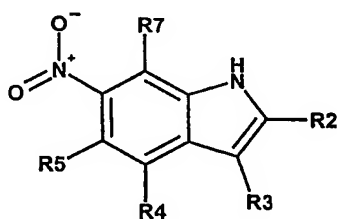
(IV)

5 en la cual R^1 - R^7 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (III) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

10 Los compuestos de fórmula general (IV) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos análogos a los descritos en la bibliografía European Journal of Medicinal Chemistry, 23(4), 373-7; 1988; Farmaco, 51(1), 75-8; 1996; Heterocycles, 55(6), 1151-1159; 2001; Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm.

15 Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists; WO 9532967 A1 19951207.

Uno de ellos consiste en la alquilación de nitro derivados de fórmula general (V) por métodos conocidos en la técnica MACCHIA, M.; MANERA, C.; NENCETTI, S.; ROSSELLO, A.; BROCCALI, G.; LIMONTA, D.; Farmaco, Ed Sci [FRPSAX] 1996, 51
20 (1), 75-78. BHAGWAT, S. S.; GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 35 (12), 1847-1850. BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108,



(V)

en la cual R^2-R^7 y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, en su caso, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (III) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Los compuestos de fórmula general (V) son comerciales o pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica como por ejemplo OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H.; Tetrahedron Lett [TELEAY] 1999, 40 (6), 1117-1120. VOROB'EVA, S. L.; BUYANOV, V. N.; SUVOROV, N. N.; Khim Geterotsikl Soedin [KGSSAQ] 1991, (5), 636-637. KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proced Int [OPPIAK] 1991, 23 (3), 357-363. MOSKALEV, N.; MAKOSZA, M.; Heterocycles [HTCYAM] 2000, 52 (2), 533-536.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en la cual R^1-R^5 , R^7-R^9 , A, n y A tienen la significación indicada anteriormente y R^6 representa un radical alquilo, preferiblemente radical alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), en la cual R^1-R^5 , R^7-R^9 y A tienen la significación indicada anteriormente y R^6 representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal como los hidróxidos y/o carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos tales como metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos tales como butillitio o terbutillitio, en presencia de un medio de reacción orgánico tal como un éter dialquílico, en particular éter dietílico, o un éter cíclico, en particular tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, en particular tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, en particular acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían de 0°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente de 1 hasta 24 horas.

- 5 El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (I) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y en su caso ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua como el cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.
- 10

- Las sales, preferiblemente las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o con ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.
- 15
- 20

- Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) son las sales aditivas de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.
- 25

- Los solvatos, preferiblemente los solvatos fisiológicamente aceptables, en particular hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) o de las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la técnica.
- 30

- Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactantes adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum
- 35

Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 6-indolilsulfonamida de fórmula general (I) opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Este medicamento es más adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, los transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de la ansiedad, pánico, depresión, de los trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 6-indolilsulfonamida de fórmula general (Ia) opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, 5 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, y opcionalmente uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Esto medicamento es mas adecuado para la regulación del receptor 5 HT-6, para la 10 prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no 15 Insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la 20 prevención y/o el tratamiento de la ansiedad, pánico, depresión, de los trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinésia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más 25 preferiblemente los humanos, preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₆,

para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, 30 incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, 35 transtornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto como mínimo por un derivado de 6-indolilsulfonamida de fórmula general (Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, 30 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, o 35 opcionalmente uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Esto

medicamento es mas adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la

5 obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la

10 prevención y/o el tratamiento ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la

15 serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis,

20 hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

El medicamento obtenido de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para administración a mamíferos, incluido el hombre. El medicamento puede administrarse preferiblemente a todos los grupos de edad, a saber, niños, adolescentes y adultos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente

30 enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento,

35 incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la

obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la
5 prevención y/o el tratamiento ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente
10 los humanos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en
15 forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la
20 prevención y/o el tratamiento de los desórdenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la
obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, los
25 trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la
30 serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desórdenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o
35 reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-

dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, trastornos del Sistema Nervioso Central, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento: ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos, preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson, Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente los humanos.

La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes así como de los medicamentos formulados puede efectuarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ej. a partir de los índices de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern

Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. And Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las respectivas descripciones bibliograficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

5

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados preparados según la presente invención, pueden, además de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla

10

de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, comprender otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en el arte de la técnica, como excipientes, rellenos, disolventes, diluyentes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes matriciales y/o aglutinantes.

15

Como también saben los expertos en el arte de la técnica, la elección de las sustancias auxiliares y las cantidades de los mismos dependen de la vía de administración pretendida, por ej. rectal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, bucal o tópica.

20

Medicamentos adecuados para administración oral son, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas o multiparticulados, como gránulos o *pellets*, opcionalmente sometidos a compresión en comprimidos, llenados en cápsulas o suspendidos en soluciones, suspensiones o líquidos adecuados.

25

Medicamentos adecuados para administración parenteral, tópica o inhalatoria pueden seleccionarse preferiblemente de un grupo consistente en soluciones, suspensiones, preparaciones secas rápidamente reconstituibles y también preparaciones para pulverización.

30

Medicamentos adecuados, por ej., para uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) de forma retardada, siendo la preparación de estos medicamentos de liberación retardada generalmente conocidos en el arte de la técnica.

Las formas adecuadas de liberación retardada, así como los materiales y métodos para su preparación, son conocidos en el arte de la técnica, por ej. a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol, I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

El medicamento de la presente invención también puede tener al menos un recubrimiento entérico que se disuelve en función del pH. Gracias a este recubrimiento, el medicamento puede pasar sin disolver por el estómago y los compuestos de la fórmula general I sólo se liberan en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y métodos adecuados para la preparación de recubrimientos entéricos también son conocidos en el arte de la técnica.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos comprenden de un 1 a un 60% por peso de uno o más derivados de sulfonamida de fórmula general (I) y de un 40 a un 99% por peso de uno o más excipientes.

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del mismo, la vía de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Habitualmente, se administran de 1 mg a 2 g de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) por paciente y día. La dosis diaria total puede administrarse al paciente en una o más veces.

Métodos farmacéuticos:**UNION AL RECEPTOR SEROTONINA 5HT₆**

- 5 Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con ligeras modificaciones. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando utilizado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM
- 10 siendo el volumen final de 200 µl. La incubación se inicia por la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polyethylenimina al 0,5%
- 15 Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 100 µM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220].
- 20
- 25
- 30 Las descripciones bibliograficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

MEDICIÓN DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTO (MODELO CONDUCTUAL):

5 Se utilizan ratas W macho (200-270 g) procedentes de Harlan, S.A. Los animales son aclimatados en el estabulario durante al menos 5 días antes de someterlos a cualquier tratamiento. Durante este periodo, los animales son alojados (en grupos de cinco) en jaulas translúcidas y tienen libre acceso a agua y comida. Al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento, los animales son alojados en jaulas individuales.

10 A continuación se determina el efecto agudo de los derivados de sulfonamidas de fórmula (I) usados inventivamente sobre la ingestión de alimento de ratas en ayunas, como sigue:

15 Las ratas se mantienen en ayunas durante 23 horas en sus jaulas individuales. Tras este periodo, se les administra por vía oral o intraperitoneal una dosis de una composición que contenga un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho derivado de sulfonamida. Inmediatamente después, se deja a la rata con comida pesada previamente y se mide la ingestión de comida acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

20 Este método de medición de la ingestión de alimento también está descrito en publicaciones de Kask y col., European Journal of Pharmacology 414 (2001), 215-224 y de Turnbull y col., Diabetes, Vol. 51, August 2002. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

25 En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también la afinidad por el receptor 5HT₆ de la serotonina así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida.

5. A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añaden 185,6 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evapora a sequedad, se alcaliniza ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se evapora a sequedad y el sólido resultante se purifica cromatográficamente obteniéndose 180 mg (67%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo.

10. Ejemplo 2.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftalensulfonilo se obtienen 187 mg (80%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

20. Ejemplo 3.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida.

25. A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 1-naftalensulfonilo se obtienen 157 mg (67%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 4.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida.

30. A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo se obtienen 170 mg (67%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 5.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo se obtienen 184 mg (73%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 6.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida.

A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naftalen-1-il)-etanosulfonilo se obtienen 100 mg (40%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 7.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida.

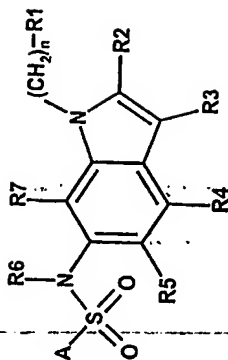
A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo se obtienen 190 mg (73%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

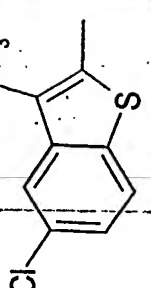
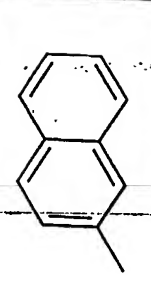
Ejemplo 8.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida.

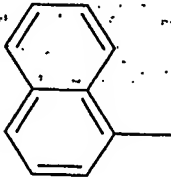
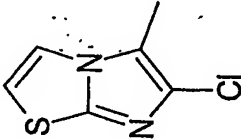
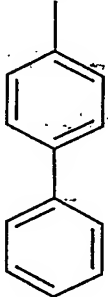
A partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol y 162 mg (0,66 mMol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo se obtienen 100 mg (41%) del compuesto referido por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

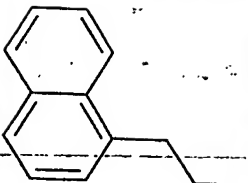
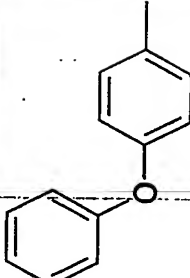
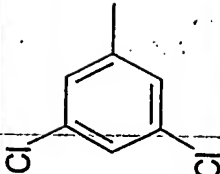
Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente



Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3422, 3247, 2943, 1467, 1340, 1158, 1114, 1080, 862, 651, 557.	2,19(s, 9H); 2,55(t, 2H, J=6,7 Hz); 4,13(t, 2H, J=6,7 Hz); 6,42(d, 1H, 3,1 Hz); 6,69(dd, 1H, J=8,3 Hz, J'=1,9 Hz); 7,13(d, 1H, 3,1 Hz); 7,23(m, 1H); 7,45-7,37(m, 2H); 7,63(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,69(d, 1H, J=8,6 Hz). (DMSO-d6)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		140-143	3422, 3246, 2935, 2760, 1468, 1336, 1159, 1132, 1074, 753, 711, 678, 553.	2,19(s, 6H); 2,55(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,11(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,39(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,67(dd, 1H, J=8,3 Hz, J'=1,4 Hz); 7,10(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(s, 1H); 7,39(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,49-7,65(m, 2H); 7,69(dd, 1H, J=8,9 Hz, J'=1,6 Hz); 7,81-7,88(m, 3H); 8,29(s, 1H). (DMSO-d6)

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		139-142	3437, 2943, 1507, 1461, 1330, 1192, 1162, 1135, 961 813, 763, 580, 472.	2,21(s, 6H); 2,50(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,03(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,35(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,48(dd, 1H, J=8,4Hz, J'=1,7Hz); 7,00(s, 1H); 7,05(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,29(m, 1H); 7,37(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,60(m, 1H); 7,67(m, 1H); 7,92(d, 1H, J=8,1 Hz); 7,98(d, 1H, J=8,1 Hz); 8,10(d, 1H, J=7,3 Hz); 8,73(d, 1H, J=8,8 Hz). (DMSO-d6)
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorpho	3448, 3110, 2814, 1459, 1325, 1250, 1178, 1141, 621.	2,28(s, 6H); 2,61(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,14(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,41(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,81(m, 2H); 7,12(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(m, 1H); 7,42(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,56(d, 1H, J=4,6 Hz). (DMSO-d6).
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorpho	3256, 2951, 2776, 1468, 1333, 1159, 1095, 763, 670, 591.	2,24(s, 6H); 2,62(t, 2H, J=7,0 Hz); 4,15(t, 2H, J=7,0 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,70(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,12(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,25(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,34-7,48(m, 4H); 7,53 (m, 2H); 7,59(AB sys, 2H, J=8,3 Hz); 7,78(AB sys, 2H, J=8,3 Hz). (DMSO-d6).

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p.f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amoro	3254, 2944, 1509, 1468, 1326, 1147, 970, 782, 716, 540.	2,15(s, 6H); 2,62(t, 2H, J=7,1 Hz); 3,38(m, 2H); 3,49 (m, 2H); 4,22(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,47(d, 1H, J=2,8 Hz); 7,04(m, 2H); 7,23(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,26-7,45(m, 5H); 7,56(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,68(dd, 1H, J=7,5 Hz, J'=1,5 Hz); 7,77(d, 1H, J=8,3 Hz). (DMSO-d6)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amoro	3255, 2935, 2768, 1583, 1488, 1334, 1245, 1154, 1093, 694, 570, 539.	2,28(s, 6 H); 2,65(t, 2 H, J=7,0 Hz); 4,16(t, 2 H, J=7,0 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,65(dd, 1H, J=8,4 Hz J'=1,7 Hz); 6,90(AB sys, 2H, J=8,8 Hz); 7,00(AB sys, 2H, J=7,9 Hz); 7,13 (d, 1H, J=3,1 Hz); 7,19(m, 1H); 7,24(m, 1H); 7,37(m, 2H); 7,43 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,65(AB sys, 2H, J=8,9 Hz). (DMSO-d6).
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		150-159	3437, 3072, 2920 1568, 1471, 1346, 1303, 1171, 1140, 799, 670, 598.	2,29(s, 6H); 2,66(t, 2H, J=6,8 Hz); 4,18 (t, 2H, J=6,8 Hz); 6,45 (d, 1H); 6,67(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,15(m, 1H); 7,19(m, 1H); 7,46(m, 2H); 7,59 (m, 2H). (DMSO-d6)

[illegible]

datos farmacéuticos:

La unión al receptor 5-HT₆ de los nuevos compuestos de fórmula general (I) se determinó como se describe anteriormente.

5 Los resultados de binding para algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente:

Tabla

Ejemplo	% Inhibición 10⁻⁶ M	K_i (nM)
1	98,6	90,2
2	97,7	41,2
3	95,3	19,8
4	90,8	55,2
5	93,4	129,4
6	94,5	74,5
7	95,1	118,6
8	86,9	159,1

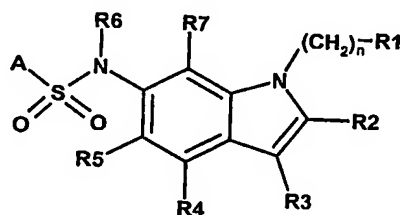
10 La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

20 Ejemplo de fórmula por comprimido:

Ejemplo 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
25 Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de sílice coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la cual

R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo;

R^2, R^3, R^4, R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halogeno, nitro, alkoxy, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

R^6 representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o R^9 , representa un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos

representa un radical alifático con al menos cinco átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o

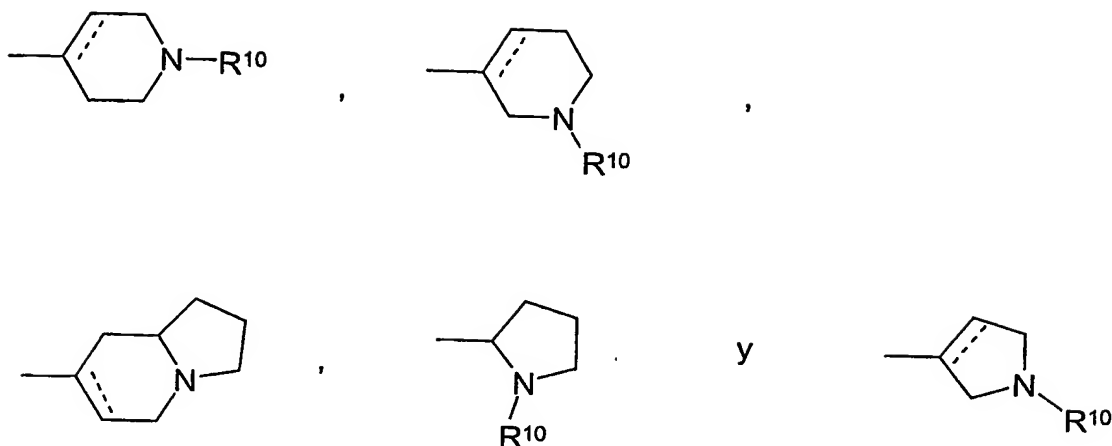
5 R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener
10 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo, alquenilo o alquinilo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos, y
15

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros; preferiblemente
20 enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

- 25 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados en que R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un
30 heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5 o 6 miembros, preferiblemente un radical $-NR^8R^9$ o un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{10} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

3. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas en R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquinoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente hidrógeno.

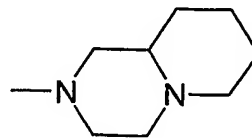
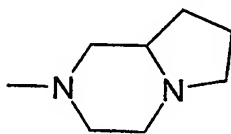
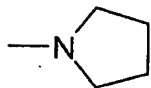
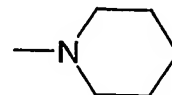
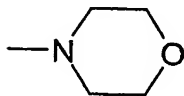
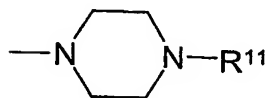
4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas en que R^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, un radical alquenoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, o un radical alquinoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas en que R^8 y R^9 , representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual el (los) anillo(s) es/son de 5, 6 o 7 miembros.

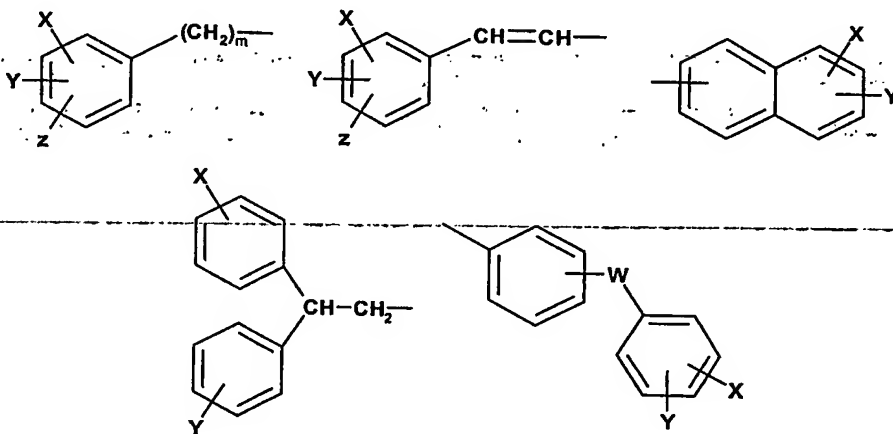
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que R^8 y R^9 idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo consistente en



en la cual R^{11} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 .

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas en que A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquileno C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en

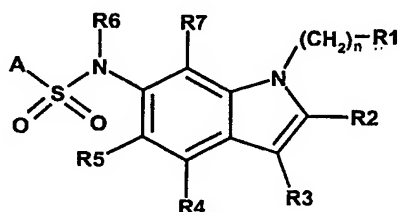


en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{12}R^{13}$, en la cual R^{12} y R^{13} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH_2 , O, S o un radical NR^{14} , en la cual R^{14} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, y

5 m es 0, 1, 2, 3 o 4.

8. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib)



(Ib)

10. en la cual

R^1 representa un radical $-\text{NR}^8\text{R}^9$,

15 $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, nitro, alkoxy, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo o heteroarilo, opcionalmente al menos monosustituido,

20 R^8 representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

25 R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático $\text{C}_1\text{-C}_4$, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

30 A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos, y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

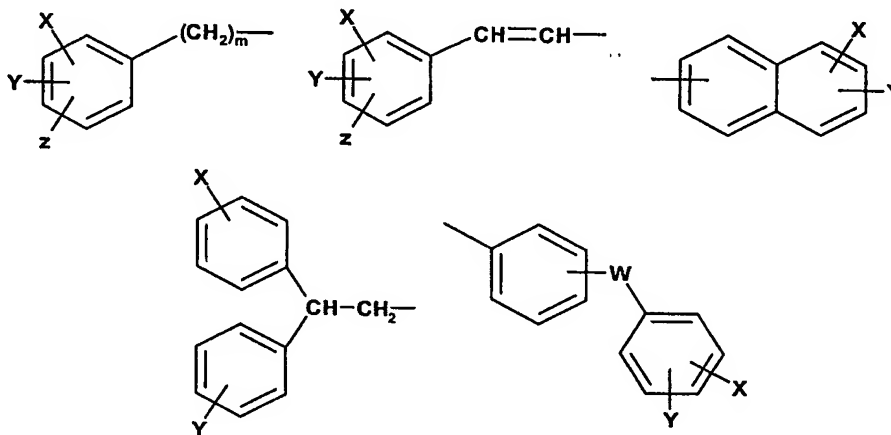
9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizadas en R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente hidrógeno.

10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizada en que R^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos sustituido, más preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada en que R^8 y R^9 , idénticos o diferentes representan hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno.

12. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizadas en que A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) enlazarse vía un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquino C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o puede(n) contener al menos un

heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

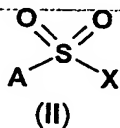
W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

13. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, selecciona de un grupo consistente en:

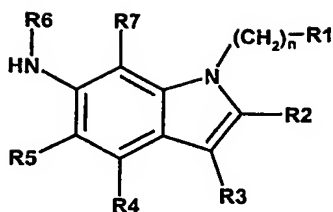
- 5 [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,
[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
10 [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
[5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
[6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida,
[7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
15 [8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida,
y sus correspondientes sales y solvatos.

14. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o mas de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



25 en la cual A tiene la significación según una o mas de la reivindicaciones 1-13, y X es un grupo saliente aceptable incluyendo un átomo de halógeno, en particular cloro;

con un 6-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



(III)

5 en la cual R^1 - R^7 y n tienen la significación según una o mas de las reivindicaciones 1-13 para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de esta se pueden, en su caso, eliminar los grupos protectores.

10 15. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib) según las reivindicaciones 1-13, en la cual R^1 - R^5 , R^7 , n y A tienen la significación según una o mas de las reivindicaciones 1-13, y R^6 representa alquilo C_1 - C_6 , caracterizado por hacer reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib); en la cual R^1 - R^5 , R^7 , n y A tienen la significación según una o mas de las reivindicaciones 1-13, y R^6 representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo.

20 16. Procedimiento para la preparación de las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según las reivindicaciones 1-13, que consiste en hacer reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

25 17. Medicamento conteniendo al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 y opcionalmente uno o mas de los excipientes farmacológicamente aceptables.

- 5 18. Medicamento según la reivindicación 17 para la regulación del receptor 5-HT₆, para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento trastornos del Sistema Nervioso Central, 10 ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el 15 mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable.
- 20 19. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.
- 25 20. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos.
- 30 21. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la regulación del apetito.
22. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 35 23. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.

24. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
- 5 25. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia.
26. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.
- 10 27. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad.
- 15 28. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los ~~desordenes del tracto gastrointestinal~~.
- 20 29. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
- 25 30. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
- 30 31. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.
- 35 32. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos cognitivos de la memoria.

33. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.
- 5 34. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Alzheimer.
- 10 35. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Parkinson.
- 15 36. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Huntington.
- 20 37. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.
- 25 38. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.
- 30 39. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 35 40. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central.
41. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.

42. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
- 5 43. Medicamento conteniendo al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 y opcionalmente uno o mas de los excipientes farmacológicamente aceptables.
- 10 44. Medicamento según la reivindicación 43 para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), preferiblemente para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento trastornos del Sistema Nervioso Central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, tales como, enfermedad Alzheimer, Parkinson y/o Huntington, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 15 20 25
45. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.
- 30 46. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados con la ingestión de alimentos.
- 35 47. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la regulación del apetito.

48. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 5 49. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.
50. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
- 10 51. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia,
-
- 15 52. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.
53. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad.
- 20 54. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal.
- 25 55. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
- 30 56. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
- 35 57. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.

58. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos cognitivos de la memoria.

5 59. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.

10 60. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Alzheimer.

15 61. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Parkinson.

20 62. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad Huntington.

63. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.

25 64. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.

30 65. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).

35 66. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central.

67. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.
- 5 68. Uso de al menos un compuesto según una o mas de las reivindicaciones 8-13 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
-

PCT/EP2004/008510



MFG

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.